

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Norfloxacin Sandoz tablet 400 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg norfloxacin.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Ronde, enigszins biconvexe, witte filmomhulde tablet met aan één zijde een breukstreep.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Norfloxacin Sandoz is een breed-spectrum chemotherapeutisch middel dat aangewezen is bij de behandeling van de volgende infecties, veroorzaakt door voor norfloxacin gevoelige bacteriën (zie rubriek 4.2 en 5.1):

- Ongecompliceerde acute cystitis. Bij ongecompliceerde cystitis mag Norfloxacin Sandoz uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van die infecties.
- Bacteriële prostatitis
- Epididymo-orchitis, met inbegrip van gevallen als gevolg van gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
- Urethritis, met inbegrip van gevallen als gevolg van gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
- Gecompliceerde urineweginfecties (met uitzondering van gecompliceerde pyelonefritis)
- Gecompliceerde acute cystitis

De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering is afhankelijk van de gevoeligheid van de pathogenen en van de ernst van de aandoening; zie aanbevolen dosering in de tabel hieronder. Orale producten die norfloxacin bevatten, worden niet aanbevolen voor de behandeling van acute of chronische gecompliceerde pyelonefritis.

De gevoeligheid van het causatieve organisme voor het geneesmiddel dient getest te worden (indien mogelijk), hoewel de behandeling gestart kan worden voordat de resultaten beschikbaar zijn.

In geval van vermoedelijk falen van de behandeling dient een microbiologisch onderzoek te worden uitgevoerd naar mogelijke bacteriële resistentie.

Diagnose	Dosering	Behandelingsduur ²
Gebruikelijke dosering	400 mg tweemaal daags	3 dagen

voor ongecompliceerde acute cystitis ³		
Gebruikelijke dosering voor urineweginfecties	400 mg tweemaal daags	7-10 dagen ¹
Gecompliceerde urineweginfecties	400 mg tweemaal daags	2-3 weken ¹
Bacteriële prostatitis Epididymo-orchitis, met inbegrip van gevallen als gevolg van gevoelige <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Urethritis, met inbegrip van gevallen als gevolg van gevoelige <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Gecompliceerde acute cystitis	De dosering ligt tussen tweemaal daags en driemaal daags 400 mg. De dagelijkse dosis en de behandelingsduur zijn afhankelijk van de ernst en het percentage recidiverende infecties	

¹ De symptomen die gepaard gaan met urineweginfecties zoals branderig gevoel bij het urineren of koorts en pijn verdwijnen al na één of twee dagen. Niettemin dient de aanbevolen behandelingsduur strikt in acht te worden genomen.

² Verlenging van de behandeling dient te gebeuren op geleide van een evaluatie van de respons van de patiënt, waarbij rekening moet worden gehouden met officiële therapeutische richtlijnen en een inschatting van het risico op de ontwikkeling van resistentie.

³ Deze aandoening wordt veelal aangetroffen bij vrouwen.

Dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis

Norfloxacin Sandoz tablet 400 mg is geschikt voor de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie moeten de voor- en nadelen van het gebruik van Norfloxacin Sandoz tablet 400 mg zorgvuldig worden afgewogen in elk individueel geval. Bij patiënten met een creatinineklaring van ≤ 30 ml/min $\times 1,73$ m² wordt een dagelijkse dosis van één Norfloxacin Sandoz tablet 400 mg aanbevolen.

Bij deze dosering levert lichaamsvocht- en weefselconcentraties hoger op die de MIC's overstijgen van de meeste norfloxacin-gevoelige pathogenen die urineweginfecties veroorzaken.

Dosering bij oudere patiënten

Farmacokinetische studies hebben geen verschillen aangetoond in de farmacokinetiek van norfloxacin bij oudere patiënten, behalve een kleine verlenging van de halfwaardetijd. Als de nierfunctie niet gestoord is, is geen doseringsaanpassing noodzakelijk bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van Norfloxacin Sandoz tablet 400 mg wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten in de groei (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

De filmomhulde tabletten dienen met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bijv. een glas water) te worden ingenomen, ten minste één uur voor of twee uur na een maaltijd of de inname van melk (zie ook rubriek 4.5, onder de kop Overige producten).

De filmomhulde tabletten kunnen het beste 's ochtends en 's avonds ingenomen worden. Indien slechts één dosis per dag nodig is, moet deze steeds op hetzelfde tijdstip van de dag worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor verwante chinolon antibiotica of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Tendinitis en/of peesruptuur

Norfloxacin is gecontra-indiceerd bij patiënten met een anamnese van tendinitis en/of peesruptuur ten gevolge van toediening van fluorochinolonen in de anamnese (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Gebruik tijdens de zwangerschap, bij borstvoeding en bij kinderen en adolescenten in de groei

Norfloxacin dient niet aan kinderen en adolescenten in de groei te worden toegediend, noch aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. De reden hiervoor is dat de veiligheid niet voldoende vastgesteld is bij deze groepen patiënten (zie rubriek 4.6 en 5.3).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten die in het verleden ernstige bijwerkingen hebben gehad bij gebruik van producten die chinolonen of fluorochinolonen bevatten, moet het gebruik van norfloxacin worden vermeden (zie rubriek 4.8). Behandeling van die patiënten met norfloxacin mag pas worden gestart als er geen andere behandelingsmogelijkheden zijn en na zorgvuldige evaluatie van de voordelen tegen de risico's (zie ook rubriek 4.3).

Langdurige, invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen

Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (gedurende maanden of jaren), invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, lichaamssystemen aantasten (skeletspierstelsel, zenuwstelsel, psychisch en zintuigen), zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen kregen, ongeacht hun leeftijd en vooraf bestaande risicofactoren. Bij de eerste tekenen of symptomen van een ernstige bijwerking moet het gebruik van norfloxacin onmiddellijk worden gestaakt en moet patiënten worden geadviseerd om voor advies contact op te nemen met de arts die het middel heeft voorgeschreven.

Lichtgevoeligheid

Lichtgevoeligheid kan voorkomen bij patiënten die norfloxacin tabletten gebruiken of andere geneesmiddelen die tot de chinolon-groep behoren. Langere periodes van blootstelling aan de zon en sterker zonlicht dienen daarom te worden vermeden te worden tijdens de behandeling. Om dezelfde reden mag men gedurende de behandeling ook niet van de zonnebank gebruikmaken. De behandeling dient te worden gestaakt indien symptomen van lichtgevoeligheid optreden.

Tendinitis en/of peesscheuring

Tendinitis en peesruptuur (in het bijzonder, maar niet beperkt tot de achillespees), soms bilateraal, kunnen al optreden binnen 48 uur na het begin van de behandeling met chinolonen en fluorochinolonen en het optreden ervan is gemeld tot zelfs enkele maanden na het beëindigen van de behandeling. Het risico op tendinitis en peesruptuur is groter bij oudere patiënten, patiënten met een nierfunctiestoornis, patiënten met een transplantatie van solide organen, en patiënten die gelijktijdig

worden behandeld met corticosteroïden. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroïden worden vermeden.

Bij het eerste teken van tendinitis (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met norfloxacin worden gestaakt en moet een andere behandeling worden overwogen. De aangetaste ledema(a)t(en) moet(en) op geschikte wijze worden behandeld (bijvoorbeeld immobilisatie). Corticosteroïden mogen niet worden gebruikt als zich tekenen van tendinopathie voordoen.

Perifere neuropathie

Bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen gebruiken, zijn gevallen van sensorische of sensomotorische polyneuropathie gemeld, die resulteerden in paresthesie, hypesthesie, dysesthesie of krachtsverlies. Patiënten die met norfloxacin worden behandeld, moet aangeraden worden om hun arts te informeren voordat de behandeling wordt voortgezet als zich symptomen van neuropathie ontwikkelen zoals pijn, branderig gevoel, tintelingen, doof gevoel of krachtsverlies, om de ontwikkeling van een potentieel irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Gebruik bij patiënten met epilepsie en andere aandoeningen van het centrale zenuwstelsel

Bij epileptici en patiënten met bestaande aandoeningen van het CZS (bijvoorbeeld een lage convulsiedrempel, een geschiedenis van convulsies, verminderde cerebrale doorbloeding, verandering in de hersenstructuur of een beroerte) dient norfloxacin slechts te worden toegediend als de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's, vanwege de kans op bijwerkingen op het CZS in deze patiënten.

Convulsies zijn in zeldzame gevallen gemeld bij patiënten die norfloxacin kregen. Norfloxacin kan leiden tot exacerbatie en verergering van de symptomen bij patiënten met bekende of vermoede psychiatrische aandoeningen, hallucinaties en/of verwardheid.

De gebruikelijke passende noodmaatregelen zijn aangewezen (bijv. de luchtwegen openhouden, toedienen van anticonvulsiva).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis dienen de voor- en nadelen van een behandeling met norfloxacin tabletten in elk individueel geval zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening). Aangezien de nierfunctie vermindert met de leeftijd, behoren in het bijzonder oudere patiënten tot deze groep. De concentratie van norfloxacin in de urine kan afnemen als de nierfunctie ernstig verminderd is, aangezien de eliminatie van norfloxacin voornamelijk via de renale route plaatsvindt.

Kristalurie

In geval van langdurige behandeling dient het optreden van kristalurie onderzocht te worden. Hoewel het ontstaan van kristalurie niet verwacht wordt op te treden onder normale condities met een doseringsschema van 400 mg tweemaal per dag, dient, als voorzorg, de dagelijkse aanbevolen dosering niet overschreden te worden en dient de inname van voldoende vloeistof zodanig te zijn dat een goede hydratatie en een goede urineoutput wordt gegarandeerd.

Myasthenia gravis

Norfloxacin kan de symptomen van myasthenia gravis verergeren, wat kan resulteren in een levensbedreigende zwakte van de ademhalingsspieren. Adequate tegenmaatregelen dienen te worden genomen bij de eerste tekenen van ademhalingsproblemen.

Bij patiënten die worden behandeld met norfloxacin, is duidelijk worden of verergeren van myasthenia gravis gemeld. Aangezien dit een potentieel levensbedreigend falen van de ademhaling

kan inhouden, moet patiënten met myasthenia gravis aangeraden worden om onmiddellijk medische behandeling te vragen indien een verergering van de symptomen optreedt.

Aandoeningen van het gezichtsvermogen

Indien het gezichtsvermogen minder wordt of andere effecten op de ogen worden ervaren, dient direct een oogarts te worden geraadpleegd (zie rubrieken 4.7 en 4.8).

G6DP (glucose-6-fosfaatdehydrogenase)-deficiëntie

Bij patiënten met latente of feitelijke G6PD-deficiëntie zijn hemolytische reacties op chinolonen mogelijk.

Pseudomembraneuze colitis

Het optreden van ernstige en aanhoudende diarree tijdens of na de behandeling kan een aanwijzing zijn voor zeer zelden waargenomen pseudomembraneuze colitis. In dergelijke gevallen dient de behandeling onmiddellijk gestopt te worden en moet een geschikte therapie gestart worden (bijv. antibioticum met bewezen klinische doeltreffendheid). Antiperistaltische medicijnen zijn gecontra-indiceerd.

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties (anafylactische of anafylactoïde), soms na inname van de eerste dosis, zijn gemeld bij patiënten die een behandeling met chinolonen kregen. In dergelijke gevallen moet de behandeling met Norfloxacin Sandoz tablet 400 mg onmiddellijk gestopt worden en moeten geschikte noodmaatregelen gestart worden (bijv. antihistaminica, glucocorticosteroiden, sympathicomimetica en beademing indien noodzakelijk).

Hartaandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van fluorochinolonen bij patiënten met bekende risicofactoren voor verlenging van het QT-interval, zoals bijvoorbeeld:

- aangeboren syndroom met lange QT-interval
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. anti-aritmica klasse IA en klasse III, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica).
- niet-gecorrigeerde verstoorde elektrolytenbalans (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- hartaandoening (bijv. hartfalen, myocardinfarct, bradycardie) (Zie rubriek 4.2 'Ouderen', rubriek 4.5, rubriek 4.8 en 4.9).
- Oudere patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor QTc-verlengende geneesmiddelen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van Fluorochinolonen, inclusief Norfloxacin, bij deze populaties.

Aorta-aneurysma en dissectie, en hartklepregurgitatie/-incompetentie

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aorta dissectie, met name bij oudere patiënten, en van aortaklep- en mitralisklepregurgitatie na gebruik van fluorochinolonen. Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

Fluorochinolonen mogen alleen worden gebruikt na een zorgvuldige evaluatie van de voordelen ende risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysm of aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten bij wie een reeds

bestaand(e) aorta aneurysma en/of aorta dissectie of hartklepziekte zijn/is vastgesteld, of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen

- voor zowel aorta-aneurysma en aorta dissectie als hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld bindweefselaandoeningen zoals Marfansyndroom of Ehlers-Danlossyndroom, syndroom van Turner, ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis of
- voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld bloedvataandoeningen zoals Takayasu-arteritis of reuzencelarteritis, of bekende atherosclerose, of Sjögren-syndroom) of
- voor hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld infectieuze endocarditis).

Het risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, en scheuring daarvan, kan ook verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met systemische corticosteroiden.

Patiënten dienen erop te worden gewezen dat ze in geval van plotselinge buik- borst- of rugpijn onmiddellijk een arts op een afdeling Spoedeisende hulp moeten raadplegen.

Patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van acute dyspneu, het nieuw ontstaan van hartkloppingen of wanneer oedeem van de buik of de onderste ledematen optreedt.

Dysglykemia

Zoals bij alle chinolonen zijn er verstoringen in de bloedglucose gemeld, waaronder zowel hypoglykemie als hyperglykemie (zie rubriek 4.8), meestal bij patiënten met diabetes die gelijktijdig worden behandeld met een oraal hypoglykemisch middel (bijvoorbeeld glibenclamide) of met insuline. Gevallen van hypoglykemisch coma zijn gemeld. Zorgvuldige controle van bloedglucose wordt aanbevolen bij patiënten met diabetes.

Norfloxacin Sandoz bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Norfloxacin inhibeert CYP1A2, wat kan leiden tot interacties met andere geneesmiddelen die door dit enzym worden gemetaboliseerd.

Nitrofurantoïne

Antagonisme tussen norfloxacin en nitrofurantoïne is *in vitro* aangetoond. Gelijktijdige toediening van norfloxacin en nitrofurantoïne dient daarom te worden vermeden.

Probenecide

Probenecide vermindert de excretie van norfloxacin via de urine, maar het beïnvloedt de serumconcentratie niet.

Theofylline

Verhoogde theofylline-plasmaspiegels zijn beschreven bij gelijktijdig gebruik van theofylline en chinolonen. Zeer zelden zijn door theofylline veroorzaakte bijwerkingen gemeld bij gelijktijdige toediening van norfloxacin en theofylline. De theofyllineconcentratie in het plasma dient daarom gecontroleerd te worden en indien nodig moet de theofyllinedosering aangepast worden.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Evenals andere fluorochinolonen moet Norfloxacin met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen, waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. anti-aritmica klasse IA en klasse III, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica) (zie rubriek 4.4).

Cafeïne

Sommige chinolonen, waaronder norfloxacin, hebben een remmende werking op de afbraak van cafeïne. Dit kan leiden tot een verminderde cafeïneclaring en een verlenging van de halfwaardetijd. Tijdens de behandeling met norfloxacin dient de inname van cafeïnebevattende geneesmiddelen (bijv. bepaalde analgetica) indien mogelijk te worden vermeden.

Ciclosporine

Een toename van de serumconcentratie ciclosporine is gerapporteerd bij gelijktijdige toediening met norfloxacin. Daarom dienen de serumconcentraties ciclosporine gecontroleerd te worden en moet de dosering van ciclosporine worden aangepast, indien noodzakelijk.

Mycofenolzuur

Bij gezonde vrijwilligers die een combinatiebehandeling met norfloxacin en metronidazol kregen, is een afgenomen biologische beschikbaarheid van mycofenolzuur gevonden.

Warfarine

Chinolonen, waaronder norfloxacin, kunnen de werking van het orale anticoagulans warfarine of zijn derivaten (bijv. fenprocoumon, acenocoumarol) versterken. Als deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend, moet de protrombinetijd of een andere geschikte coagulatie-test nauwkeurig worden gecontroleerd.

Fenbufen

Uit dierstudies blijkt dat gelijktijdig gebruik van fluorochinolonen en fenbufen kan leiden tot convulsies. Gelijktijdig gebruik van chinolonen en fenbufen dient daarom te worden vermeden.

Didanosine

Gelijktijdig gebruik van norfloxacin en didanosine kan het effect van norfloxacin verminderen vanwege een verminderde absorptie van het chinolon. Gelijktijdige toediening van norfloxacin en didanosine dient daarom vermeden te worden.

Overige producten (ijzerpreparaten, antacida, producten die magnesium, aluminium, calcium of zink bevatten)

Calciumpreparaten, multivitaminenpreparaten, preparaten die ijzer of zink bevatten, antacida en sucralfaat dienen niet tegelijk met norfloxacin ingenomen te worden, omdat dit de absorptie van norfloxacin kan verminderen, wat kan leiden tot lagere serum- en urineconcentraties. Norfloxacin Sandoz tablet 400 mg dient 2 uur voor of ten minste 4 uur na de inname van dergelijke producten te worden ingenomen. Deze beperking geldt niet voor antacida van het H₂-receptor antagonisttype.

Orale voedingsoplossingen en zuivelproducten (melk of vloeibare melkproducten zoals yoghurt) verminderen de absorptie van norfloxacin. Norfloxacin moet daarom ten minste 1 uur voor of 2 uur na zulke producten worden ingenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Norfloxacin dient niet aan zwangere vrouwen te worden voorgeschreven, aangezien onvoldoende ervaring is opgedaan betreffende de gebruiksveiligheid in deze populatie. Op basis van resultaten uit dierstudies kan beschadiging van gewrichtskraakbeen bij het onrijpe organisme niet worden uitgesloten. Dierstudies hebben geen teratogene effecten aangetoond (zie rubriek 5.3). Norfloxacin dringt door in de foetus en het vruchtwater.

Borstvoeding

Aangezien andere chinolonen in de moedermelk worden uitgescheiden en er voor norfloxacin geen data beschikbaar zijn bij zogende vrouwen, is norfloxacin gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven of dient de borstvoeding te worden gestaakt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Zelfs bij juist gebruik kan Norfloxacin Sandoz tablet 400 mg het reactievermogen van de patiënt zodanig beïnvloeden dat de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kan worden aangetast, vooral in het begin van de behandeling, bij verhoging van de dosis of bij verandering van medicatie en in combinatie met alcohol.

Het gebruik van fluorochinolonen, inclusief norfloxacin kan, als gevolg van tijdelijk verlies van gezichtsvermogen leiden tot vermindering van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten eerst weten hoe ze reageren op het gebruik van norfloxacin voordat ze gaan autorijden of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Frequenties: zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1000, <1/100), zelden (>1/10.000, <1/1000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: leukopenie, neutropenie, eosinofilie

Soms: trombocytopenie, verlaagd hematocriet en verlengde protrombinetijd, hemolytische anemie
soms geassocieerd met glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoeligheidsreacties zoals anafylaxie* (zie rubriek 4.4), angio-oedeem, urticaria, interstitiële nefritis, petechiën, hemorrhagische bullae, papels met vasculitis

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: hypoglykemisch coma (zie rubriek 4.4)

Psychische stoornissen** / zenuwstelselaandoeningen**

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd en sufheid

Soms: vermoeidheid, stemmingsveranderingen, paresthesie, slapeloosheid, slaapstoornissen, depressie, angst, nervositeit, prikkelbaarheid, euforie, desoriëntatie, hallucinaties, verwardheid,

polyneuropathie waaronder Guillain-Barré syndroom, (epileptiforme) convulsies*, psychische stoornissen en psychotische reacties, mogelijke exacerbatie van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)

Oogaandoeningen**

Soms: gezichtsstoornissen, verhoogde tranenvloed.
Niet bekend: tijdelijk verlies van het gezichtsvermogen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**

Soms: tinnitus

Hartaandoeningen**

Soms: palpaties
Niet bekend: ventriculaire aritmie en torsade de pointes (met name gemeld bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging), verlenging QT-interval in het ECG (zie rubriek 4.4 en 4.9)

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Abdominale pijn en spasmen, misselijkheid
Soms: overmatige productie van maagzuur, diarree, braken, anorexia, pancreatitis, hepatitis
Zelden: pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen

Soms: verhoogd serumbilirubine
Zeer zelden: cholestatische hepatitis, levernecrose

Huid-en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag
Soms: ernstige huidreacties, exfoliatieve dermatitis, Lyell syndroom en erythema multiforme (Stevens-Johnson syndroom), lichtgevoeligheid, jeuk

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

Soms: artritis, myalgie, artralgie, tendinitis, tendovaginitis.
Zelden: in enkele gevallen is een ontsteking van de achillespees waargenomen tijdens de behandeling met fluorochinolonen waaronder norfloxacin. Dit kan leiden tot ruptuur van de achillespees (zie rubriek 4.4)
Zeer zelden: rhabdomyolyse

Duidelijk worden of verergeren van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4).

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: verhoogd serumureum en serumcreatinine, cristallurie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: vaginale candidiasis.

Onderzoeken

Vaak: verhoging van AST, ALT alkaline fosfatase

*Procedure in geval van bijwerkingen

Deze bijwerkingen kunnen onder bepaalde omstandigheden acuut levensbedreigend zijn en vereisen een gepaste behandeling (zie rubriek 4.4).

**Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, systeem/orgaanklassen en zintuigen aantasten (waaronder bijwerkingen zoals tendinitis, peesruptuur, artralgie, pijn in extremiteiten, loopstoornis, neuropathieën geassocieerd met paresthesie en neuralgie, vermoeidheid, psychiatrische symptomen (waaronder slaapstoornissen, angst, paniekaanvallen, depressie en zelfmoordgedachten), geheugen- en concentratieverlies, en vermindering van gehoor, zichts, smaak- en reukzin), zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluorochinolonen, in sommige gevallen ongeacht vooraf bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).

** Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tot op heden is geen ervaring opgedaan met overdosering met norfloxacin.

In geval van een recente, acute overdosering moet de patiënt geadviseerd worden calciumhoudende vloeistoffen te drinken, om zo het norfloxacin tot een calciumcomplex om te zetten dat slechts minimale absorptie vanuit het maagdarmkanaal ondergaat. Patiënten dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden en moeten, indien nodig, symptomatische en ondersteunende behandeling krijgen. In geval van overdosering dient symptomatische behandeling te worden gestart. Controle van het ECG moet worden ingesteld, aangezien het QT-interval mogelijk verlengd is. De vochtbalans dient op peil te worden gehouden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: fluorochinolonen
ATC-code: JO1MA06

Werkingsmechanisme:

Norfloxacin heeft een snelle bactericide werking en remt de synthese van bacterieel desoxyribonucleïnezuur (DNA). Een enzym – DNA-gyrase – speelt een sleutelrol in dit proces. Norfloxacin heeft een breed antibacterieel werkingsspectrum tegen Gram-positieve en Gram-negatieve aërobe bacteriën.

Resistentiemechanisme:

Bacteriële resistentie tegen fluorochinolonen is meestal gebaseerd op mechanismen als vermindering van accumulatie van chinolonen en/of mutaties in de genen die coderen voor DNA-gyrase en topoisomerase IV, waarop chinolonen inwerken.

Bacteriën die *in vitro* resistent zijn tegen norfloxacin, zijn ook resistent tegen de oudere chinolonen.

Verscheidende studies hebben aangetoond dat bacteriën die resistent zijn tegen norfloxacin, over het algemeen ook resistent zijn tegen pefloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin en enoxacin.

Er bestaat geen kruisresistentie tegen structureel niet verwante stoffen als penicillines, cefalosporines, tetracyclines, macrolide antibiotica, aminoglycosiden en sulfonamides, 2,4-diaminopyrimidine of combinaties hiervan (bijv. co-trimoxazol).

Infecties veroorzaakt door organismen die op een andere manier multiresistent zijn, zijn met succes behandeld met de gebruikelijke doseringen norfloxacin.

Breekpunten

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) raadt MIC-breekpunten aan voor norfloxacin

Pathogeen	Gevoelig	
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
Niet-speciesgerelateerde breekpunten*	≤0,5 mg/l	>1 mg/l

* Meestal gebaseerd op de farmacokinetiek in het serum.

Gevoeligheid:

De verspreiding van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor bepaalde species. Daarom dient altijd de lokale resistentiesituatie te worden bekeken, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Indien noodzakelijk dient deskundig advies te worden ingewonnen als de lokale verspreiding van resistentie zodanig is dat het nut van het middel althans voor bepaalde soorten infectie twijfelachtig is.

Gevoelige micro-organismen Gram-negatieve aëroben <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp.
Micro-organismen waarvoor verkregen resistentie een probleem kan zijn Gram-positieve aëroben <i>Enterococcus faecalis</i> ^{\$} <i>Staphylococcus aureus</i> (methicilline-gevoelig) <i>Staphylococcus saprophyticus</i> Gram-negatieve aëroben <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloaca</i> <i>Escherichia coli</i> ^{&} <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i>

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
Resistente micro-organismen
Gram-positieve aëroben
<i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (methicilline-resistent) <i>Streptococcus agalactiae</i>
Gram-negatieve aëroben
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaëroben
<i>Clostridium difficile</i>
Andere
<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>

§ De inherente gevoeligheid van de meeste isolaten ligt in het middenbereik.

* Bij vrouwelijke patiënten met ongecompliceerde cystitis komt resistentie voor bij <10%, in andere gevallen bij ≥10%.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Norfloxacin wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. In gezonde vrijwilligers bedraagt de absorptie van een orale dosis minimaal 30-40%, bij de farmaceutische vormen die momenteel beschikbaar zijn. De aanwezigheid van voedsel en/of zuivelproducten kan de absorptie verminderen.

Distributie

Serumconcentraties tussen 0,84 en 1,64 mg/l werden bereikt binnen 1-1,5 uur na orale toediening van een dosis van 400 mg. De tijd nodig om de piekconcentratie te behalen (T_{max}) ligt tussen 0,75 en 2,0 uur. De gemiddelde serumhalfwaardetijd bij gezonde vrijwilligers is 3-4 uur en is dosisonafhankelijk. Het schijnbare verdelingsvolume (V_{dβ}) bedraagt ongeveer 223±97 l.

Eiwitbinding

Bij een concentratie van 2,5 mg/l in menselijk serum wordt norfloxacin voor ongeveer 13,8% gebonden aan plasma-eiwitten.

Eliminatie

Norfloxacin geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal wordt geëlimineerd via metabolisering en door renale en biliaire excretie.

Renale excretie vindt plaats zowel door glomerulaire filtratie als door tubulaire secretie, zoals aangetoond wordt door de hoge renale klaring van ongeveer 236±56 ml/min en de remming van de excretie van probenecide. De totale lichaamsklaring bedraagt 506±211 ml/min.

Ongeveer 25-40% van de dosis wordt teruggevonden in de urine na enkelvoudige en meervoudige orale inname van 400 mg bij volwassen vrijwilligers met een goede nierfunctie.

Bij gezonde ouderen (65-75 jaar oud met een voor hun leeftijd normale nierfunctie) wordt norfloxacin langzamer uitgescheiden, wat in overeenstemming is met de fysiologische achteruitgang van de nierfunctie in deze leeftijdsgroep. De absorptie van het geneesmiddel lijkt onveranderd. De

eliminatiehalfwaardetijd bij geriatrische patiënten was 2,7-3,5 uur na toediening van 400 mg/dag, en 5,3-5,4 uur na een dosis van 400 mg tweemaal daags.

In de urine wordt norfloxacin onveranderd teruggevonden en in de vorm van zes actieve metabolieten, waarvan de antibacteriële werkzaamheid lager is dan bij de oorspronkelijke component. Meer dan 70% van het uitgescheiden geneesmiddel wordt in niet-gemetaboliseerde vorm teruggevonden.

De antimicrobiële werking van norfloxacin wordt niet beïnvloed door veranderingen in de pH van de urine.

Farmacokinetiek bij patiënten met een gestoorde nierfunctie

Na een enkelvoudige dosis van 400 mg is norfloxacin bij patiënten met een creatinineklaring van meer dan 30 ml/min \times 1,73 m² in eenzelfde hoeveelheid beschikbaar als bij gezonde vrijwilligers. De renale uitscheiding van norfloxacin is duidelijk verminderd bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min \times 1,73 m². De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van norfloxacin is 4,4 uur, 6,6 uur en 7,6 uur bij volwassenen met een creatinineklaring van respectievelijk 30-80 ml/min, 10-29 en minder dan 10 ml/min \times 1,73 m². De maximale plasmaconcentraties van norfloxacin lijken niet beïnvloed te worden door nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Net als andere chinolonen veroorzaakt norfloxacin artropathie bij onvolgroeide dieren. Blootstelling aan norfloxacin veroorzaakt laesies en in bepaalde gevallen erosie van het kraakbeen van de gewichtdragende gewrichten. Er ontwikkelde zich geen artropathie in apen die norfloxacin kregen van in doses van minder dan 500 mg/kg lichaamsgewicht/dag (C_{max} 15,6 mg/l). Dergelijke veranderingen werden evenmin geobserveerd in volwassen dieren.

Bij muizen en ratten is embryotoxiciteit waargenomen, maar bij konijnen en apen resulteerden hoge doses norfloxacin in verhoogde embryoletaliteit.

Onderzoek naar vruchtbaarheid en perinatale en postnatale toxiciteit liet geen schadelijke effecten zien. Norfloxacin is aantoonbaar in vruchtwater en in bloed van de navelstreng.

Op basis van de resultaten van diertesten kan beschadiging aan het kraakbeen in een groeiend lichaam niet volledig uitgesloten worden. Dierstudies hebben geen tekenen van teratogeniteit aangetoond (zie rubriek 4.6).

Cataractogeen potentieel

Specifieke studies naar het cataractogene potentieel van norfloxacin zijn niet uitgevoerd. Omdat tot dusver bij therapeutisch gebruik zulke effecten niet zijn waargenomen, worden dergelijke studies momenteel niet noodzakelijk geacht.

Carcinogeniteit

Carcinogeniteitsstudies bij ratten en muizen hebben geen bewijs geleverd voor enig carcinogeen potentieel van norfloxacin.

Genotoxiciteit en tumorigeen potentieel

Norfloxacin kan een genotoxisch effect hebben door remming van topoisomerasen in zoogdiercellen. Dit effect heeft een drempelwaarde die bij therapeutisch gebruik niet overschreden wordt.

Langetermijnstudies bij ratten en muizen hebben geen aanwijzingen laten zien voor tumorigeniteit.

Er zijn geen gegevens over fotomutageniteit of fotocarcinogeniteit beschikbaar voor norfloxacin. Vergelijkende data van andere fluorochinolonen wijzen op een laag fotomutageen/fotocarcinogeen potentieel van norfloxacin in vitro en in dierstudies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Povidon
Natriumzetmeelglycolaat
Microkristallijne cellulose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Gezuiverd water

Filmomhulling:

Hypromellose
Talk
Titaandioxide (E171)
Propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in:
Alu/PVC/PVDC blisterverpakkingen in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 2, 6, 7, 10, 14, 20, 30, 50 en 100 filmomhulde tabletten.
EAV blisterverpakking: 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 26800

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 19 december 2001
Datum van laatste verlenging: 24 maart 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 7 maart 2025